

Process for the chemical resolution of racemic mandelic acid.

Patent Number: ☐ EP0000518, B1
Publication date: 1979-02-07
Inventor(s): DANNENBERG WOLFGANG DR; SCHMAND HORST DR
Applicant(s):: RIEDEL DE HAEN AG (DE)
Requested Patent: ☐ JP54024849
Application Number: EP19780100393 19780714
Priority Number(s): DE19772733425 19770723
IPC Classification: C07B19/00
EC Classification:
Equivalents: ☐ DE2733425, ☐ JP58043939

Abstract

1. Process for the chemical cleavage of racemic mandelic acid and for the preparation especially of D(-)-mandelic acid, which comprises reacting DL-mandelic acid in one solvent or in a mixture of several solvents of the group water, lower aliphatic alcohols and ketones with D(-)-2-aminobutanol-(1), separating the crystallizing diastereomeric salt from the mother liquor and subsequently splitting according to known methods the diastereomeric salts contained in the crystallization product and the mother liquor with acids or bases to yield each the optically active acids and D(-)-2-aminobutanol-(1).

Data supplied from the esp@cenet database - I2

公開特許公報

昭54—24849

⑫Int. Cl.²

C 07 C 65/135

C 07 C 51/42 //

C 07 B 19/00

C 07 C 91/04

識別記号

⑬日本分類

16 C 64

16 C 45

庁内整理番号

7824-4H

6742-4H

6347-4H

7248-4H

⑭公開 昭和54年(1979)2月24日

発明の数 2

審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑮ラセミマンデル酸の化学的分割方法

⑯特 願 昭53—88513

⑰出 願 昭53(1978)7月21日

優先権主張 ⑱1977年7月23日⑲西ドイツ国
(DE)⑳P2733425.4㉑発 明 者 ウォルフガング・ダンネンベル
ク
ドイツ連邦共和国ウンストルフ
・デューエンドル・フエル・ウ
エーク20

㉒発 明 者 ホルスト・シユマント

ドイツ連邦共和国バート・ネン
ドルフ・リーベネル・ストラ
セ17㉓出 願 人 リーデル・デ・ヘーン・アクチ
エンゲゼルシャフトドイツ連邦共和国ゼールツエ・
ウンストルフエル・ストラセ
40

㉔代 理 人 弁理士 江崎光好 外1名

明 細 書

1 発明の名称 ラセミマンデル酸の化学的分割
方法

2 特許請求の範囲

1. ラセミマンデル酸を化学的に分割して特に
D(-)-マンデル酸を製造する方法にして、
DL-マンデル酸を水、低級脂肪族アルコール
及びケトンの群から選ばれる一種類の溶剤中
か又は該群から選ばれる数種類の溶剤の混合
物中でD(-)-2-アミノブタノール-(1)
と反応させ、結晶するジアステレオマーの塩
を母液から分離し、次に結晶化剤中と母液中
に含まれているジアステレオマーの塩を酸又
は塩基で既知の方法により別々に光学活性の
酸とD(-)-2-アミノブタノール-(1)に
分けることを特徴とする方法。

2. D(-)-マンデル酸のD(-)-2-アミノ
ブタノール-(1)による塩。

3 発明の詳細な説明

本発明は、ラセミマンデル酸を化学的に分割

して特にD(-)-マンデル酸を製造する方法に
関する。

光学活性なマンデル酸誘導体はアミンのラセ
ミ分割に大抵使用することができ、又、D(-)
-マンデル酸は半合成のセファロsporinを製
造するための重要な原料である。

DL-マンデル酸を光学的对掌体に分割する方
法は既に知られている。この方法は光学活性な
化合物、特に光学活性アミンでジアステレオマ
ーの塩をつくることにより行われる。「分割試
薬及び光学分割の表」(S.B.Wilson, 1972,
ノートルダム, インディアナ)にはシンコニン、
シンコニジン、フェニルエチルアミン、エフェ
ドリン、ストリキニン及びモルフィンがDL-マ
ンデル酸の分割試薬として記載されている。

DL-マンデル酸をシンコニンで、等モル比を
使用して溶剤の水中で、分割する場合にジア
ステレオマーの塩を、結晶性を加えて一定の高
い濃度で結晶させなければならない。光学的純
度を高めるために大規模な再結晶が不可欠で

ある。分割で (+) - マンデル酸を生じるジアステレオマーは約 80% の収率で得られる (A. W. Mackenzie, J. Chem. Soc. 75 (1899) 966)。

DL- マンデル酸を (+) - フェニルエチルアミンで、等モル量を使用して溶剤の水中で、分割する場合に、光学的純度を高くするために何回もの再結晶が必要である。結晶した塩を分割すると (-) - マンデル酸を生じるようなジアステレオマーは約 86% の収率で得られる (A. W. Ingersoll 等, J. Amer. Chem. Soc. 55 (1933) 411)。

高い収率は、使用した多量の溶剤全部の大規模な回収によつてだけ得られる。

DL- マンデル酸を (-) - エフェドリンで、等モル量を使用して溶剤のエタノール中で分割する方法では、ジアステレオマーは約 85% の収率で得られる。結晶した塩を分解すると (-) - マンデル酸が得られる。マンデル酸の光学的純度を高くするためにジアステレオマーを何度も再結晶する必要がある。追試験で収率の記載

を確認することができた。70% の収率が得られるにすぎない (R. Roger, J. Chem. Soc. 1935, 1544)。

モルフィン、ストリキニン及びシンコニジンによる分割は、不十分に記載されているだけである。なお、ストリキニンは非常に有毒なので、実際に使用することは考えられない。

DL- マンデル酸のラセミ分割についてのその他の刊行物では、L- フェニルアラニンと並んでだんだんと、クロマトグラフィー又はイオン交換効果による光学活性重合体の分割が重要になる (G. Blaschke, Chem. Ber. 107, (1974) 237)。この場合、各キャリアー物質を光学活性アミンで処理する。しかし分割は大抵不十分に行われ、今迄にまだ工業的に使用されていない。

実際に有用なマンデル酸のラセミ分割で使用される光学活性アミンは非常に高価であり、又、分子量が割合に大きいのでかなり多量に使用する必要がある。

従つて、DL- マンデル酸のラセミ分割のために安価ななるべく分子量の小さい効率の高い分割剤を用ゐることが課題であつた。

ジアステレオマーの塩を分別結晶するラセミ分割の原理は、当該技術分野に属する者には既に知られている。分別結晶した塩は簡単に加水分解することができ、希望した鏡像体がパートナーの酸塩基特性を利用して光学活性な助剤から分離される。どの化合物が特によい分割結果を生じるか予想することはできない (G. L. Eliel, 炭素化合物の立体化学, Weinheim 1966, 60頁以下)。

ところで意外にも、DL- マンデル酸を水、低級脂肪族アルコール及びケトンの群から選ばれた一種類の溶剤中か又は酸群から選ばれる数種類の溶剤の混合物中で D (-) - 2 - アミノブタノール - (1) と反応させ、結晶するジアステレオマーの塩を母液から分離し、次に結晶化物料と母液中に含まれているジアステレオマーの塩を酸又は塩基で既知の方法により別々に光学活

性の酸と D (-) - 2 - アミノブタノール - (1) に分けることにより前記の課題を解決できるということがわかつた。

D (-) - 2 - アミノブタノール - (1) はラセミ 2 - アミノブタノール - (1) から、L (+) - 酒石酸でラセミ分割することにより簡単に得られる (DE 特許第 1 243 206 号明細書)。それは高いラセミ化安定性を示し、多量の使用をかけずに蒸留で再製することができる。2 - アミノブタノール - (1) は、割合に小さい分子重をもち、ラセミ分割に使用する溶剤に顕著な溶解性を示す。首尾よく分割した後、使用したアミンは普通の方法で回収して工程に再び供給することができる。

2 - アミノブタノール - (1) の光学活性形は既にラセミ分割試薬として使用されている。しかし当該技術水準 (例えば分割試薬及び光学分割の表) からは、大分子の族に二若しくは第三置換原子を含む塩基だけがマンデル酸のラセミ化に適するということが予想されるはずであ

る。

目下の場合、本発明による反応で純粋な光学活性マンデレートが約90%の総収率で、しかも使用する溶剤とほとんど無関係に得られるということは意外なことである。

適当な濃度を選ぶと、再結晶しなくても後処理に適した高い光学活性を示すようなジアステレオマーの塩対を沈殿させることができる。

D(-)-2-アミノブタノール-(1)を使用すると、水、低級アルコール及びケトン例えばアセトンから(-)-(-)塩対が結晶する。

十分な純度と90%以上の収率を得るための条件は、濃度を変えて見つける。反応は室温で行ない——発熱反応が起るので混合物は温まる——、よりよく混和するために初期に攪拌して反応を助ける。相当する結晶の種類を加えることは、必要ではないが、沈殿を促進するためには好ましい。

種々の溶剤並びに組成及び濃度の異なる溶剤混合物を用いた幾つかのテストから、濃度を交

えるとジアステレオマーの塩対の収率と光学活性の純度が変わることがわかった。それぞれの溶剤に最も好ましい濃度は実験で定めることができる。アルコールの希釈剤としての水は一般に収率を下げるが、塩のジアステレオマー純度にはほとんど影響を与えない。

DL-マンデル酸をラセミ分割するのに光学活性なアミノブタノールを0.5当量と1.0当量の間の分量で使用する。好ましいのは当量比のマンデル酸とアミノブタノールを使用することである、なぜならこのようにすると最も高い収率が得られるからである。

上記のテストで得られた生成物は、結晶した塩を精製するために5~20mlのエタノールで洗った。何度も再結晶し、結晶のジアステレオマー塩の最高旋光度としての $(\alpha)_D^{20} = -80.3^\circ$ を測定した。比旋光度が少なくとも -72.0° の塩は、液で分割すると、光学活性の純度が少なくとも94.5%の光学活性D(-)-マンデル酸 $(\alpha)_D^{20} = -152.3^\circ$ を生じた。

マンデル酸の光学活性の純度を計算するために、文献で見つけた最高比旋光度を対照として引きよせた：

$(\alpha)_D^{20} = -157.5^\circ$ (水, C=3.2) (R. Roger, J. Chem. Soc. 1935, 1544) ;

$(\alpha)_D^{20} = -157.3^\circ$ (水, C=1.4) (Schwab 等, Z. physiol. chem. 215, (1933) 121)。

D(-)-マンデル酸のD(-)-2-アミノブタノール-(1)によるまだ文献公知になつていない塩のために次の特性値を調べた：

融点 = 130~131°C (エタノール)

$(\alpha)_D^{20} = -80.3^\circ$ (C=2, H₂O)

¹H-NMR (D₂O): δ (Na-TMS) 0.90 (t, 3) ;

1.55 (m, 2) ; 2.9~3.9 (m, 3) ;

4.83 (B, 5) ; 4.98 (B, 1) ;

7.45 (m, 5)。

C₁₁H₁₃NO₄の元素分析

計算値：C 59.7% ; H 2.9% ; N 5.8% ;

実測値：C 59.8% ; H 2.7% ; N 5.8%。

本発明を、普遍妥当性を制限しない次の実施例により説明する。

実施例 1

300mlのエレンマイヤーフラスコを用いてDL-マンデル酸60.8g (0.4モル)を(95%の)エタノール140mlに攪拌しながら溶かす。D(-)-2-アミノブタノール-(1)35.6g (0.4モル)を加え、溶液をよく混ぜてから、少量のD(-)-2-アミノブタノール・D(-)-マンデレートを結晶種として加える。結晶化が起つてから一夜放置する。沈殿を迅速に吸引濾取し、(95%の)エタノール45ml中に入れ、短時間加熱して溶解させ、冷却後再び結晶する。

(95%の)エタノール15mlで洗い、乾燥戸棚で50°Cで乾燥させる。乾燥後、43.8gの無色のD(-)-2-アミノブタノール・D(-)-マンデレート(融点130~1°C, 比旋光度 $(\alpha)_D^{20} = -72.3^\circ$)を得る。使用したDL-マンデル酸から計算した収率は90.8%である。マン

デル酸を単離させるべく、(一) - 2 - アミノ
ブタノール・D (一) - マンデレート 4.50 g を
水 150 ml に溶かし、(37% の) 塩酸 1.6 ml
で pH 0.8 にする。360 ml のジエチルエーテル
(1 × 120 ml, 4 × 60 ml) で抽出する。有
機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、
減圧で濃縮して乾固させる。乾燥後 2.58 g の
D (一) - マンデル酸 (融点 133℃, 比旋光度
 $[\alpha]_D^{20} = -155.2^\circ$ (= 98.6% の光学的純度))
を得る。収率は 95.0% である。使用した DL-
マンデル酸から計算して 84.9% の総収率にな
る。

アミノブタノールによるラセミ分割の母液か
ら、(一)・(+) 塩を更に単離させずに、L (+)
- マンデル酸を同じ方法で塩酸で遊離させ、ジ
エチルエーテルで抽出する。乾燥後、2.56 g
の L (+) - マンデル酸 (比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -130.4^\circ$
(= 82.8% の光学的純度)) を得る。収率は、
使用した DL- マンデル酸から計算して 87.2%
になるが、収率のウェイトになる L (+) - マン

特開 54-24849(4)
デル酸の光学的純度は、少量のジエチルエーテ
ルで分別結晶することにより更に高めることが
できる。

(一) - 2 - アミノブタノール - (1) は普通の
方法で、例えば陰イオン交換体で、塩酸させ、
減圧蒸留で精製して再び使用することができる。

マンデル酸/アミノブタノールなるモル比又
は溶剤の量及び組成を変えた次の実施例を同様
に実施した。転入量は、それぞれ 0.1 モルであ
った。比旋光度の誤差範囲は $\pm 0.5^\circ$ である。

表

(一) - 2 - アミノブタノール - (1) による DL-
マンデル酸のラセミ分割

モル比	溶剤及び溶剤量	収率 %	$[\alpha]_D^{20}$
マンデル酸 アミノブタノール			結晶の塩
2	1 水 20 ml	58.1	-79.3°
3	1 メタノール 40 ml	69.7	-79.0°
4	1 メタノール 30 ml	78.1	-79.3°

5	1	メタノール 25 ml	92.3	-62.3°
6	1	メタノール/水 30 ml (90:10)	70.8	-78.2°
7	1	メタノール/水 15 ml (50:50)	72.7	-77.4°
8	1	無水のエタノール 40 ml	90.45	-78.2°
9	1.32	30 ml	86.3	-78.7°
10	2	30 ml	61.4	-79.4°
11	2	95% の 40 ml	56.4	-78.5°
12	1	エタノール/水 35 ml (95:5)	95.4	-76.1°
13	1	エタノール/水 40 ml (95:5)	91.9	-77.6°
14	1	エタノール/水 35 ml (80:20)	67.2	-77.8°
15	1	エタノール/水 25 ml (50:50)	53.6	-78.3°
16	1	イソプロパノール 120 ml	97.4	-74.2°
17	1	イソプロパノール/水 120 ml (90:10)	61.1	-76.6°

18	1	n-ブタノール 70 ml	95.9	-75.7°
19	1	n-ブタノール/水 55 ml (80:20)	77.6	-78.8°
20	1	アセトン 150 ml	97.1	-75.6°

代理人 江崎光好
代理人 江崎光史

